

## NOUVELLE COMPOSITION HORMONONALE ET SON UTILISATION

**Publication number:** FR2754179

**Publication date:** 1998-04-10

**Inventor:** LANQUETIN MICHEL; PARIS JACQUES; THOMAS  
JEAN LOUIS

**Applicant:** THERAMEX (MC)

**Classification:**

- **International:** A61K31/565; A61K31/57; A61P15/00; A61P43/00;  
A61K31/565; A61K31/57; A61P15/00; A61P43/00;  
(IPC1-7): A61K31/565; A61K31/565; A61K31/57

- **European:** A61K31/57

**Application number:** FR19960012239 19961008

**Priority number(s):** FR19960012239 19961008

**Also published as:**

WO9815279 (A1)  
EP0956022 (A1)  
US6831073 (B1)  
ZA9709011 (A)  
OA11033 (A)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

### Abstract of FR2754179

The invention concerns the field of chemical therapy and more particularly the field of pharmaceutical hormonal technique. More precisely it concerns novel pharmaceutical hormonal compositions characterised in that they are formed by an oestropregestational combination consisting of an oestrogen compound and a progestational compound, associated or mixed with one or several non-toxic, inert and pharmaceutically acceptable excipients, for oral administration. The invention also concerns the use of the oestropregestational mixture in which the oestrogenic constituent and the progestational constituent are administered in combination. The combined association can be prescribed continuously or intermittently, for producing a composition for treating oestrogenic deficiencies, preventing osteoporosis and cardiovascular diseases in the menopausal woman, or still for blocking ovulation in a woman during the period of ovarian activity. The invention also concerns a method for preparing these novel pharmaceutical oestropregestational compositions.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Applicants: J. Paris et al  
Serial No.: 09/432,109  
Filed: October 29, 1999  
Exhibit 4

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 754 179

(21) N° d'enregistrement national : 96 12239

(51) Int Cl<sup>b</sup> : A 61 K 31/565 // (A 61 K 31/565, 31:57)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 08.10.96.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRE THERAMEX — MC.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 10.04.98 Bulletin 98/15.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(72) Inventeur(s) : LANQUETIN MICHEL, PARIS  
JACQUES et THOMAS JEAN LOUIS.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : GEFIB.

(54) NOUVELLE COMPOSITION HORMONONALE ET SON UTILISATION.

(57) La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement au domaine de la technique pharmaceutique hormonale.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques hormonales caractérisées en ce qu'elles sont formées d'une association estroprogestative constituée d'un composé estrogénique et d'un composé progestatif, en association ou en mélange avec un ou plusieurs excipients non toxiques, inertes, pharmaceutiquement acceptables, destinées à l'administration par voie orale.

La présente invention concerne aussi l'utilisation du mélange estroprogestatif dans lequel le composant estrogénique et le composant progestatif sont administrés de façon combinée. L'association combinée peut être prescrite de façon continue ou intermittente, en vue de la réalisation d'une composition destinée à traiter les carences estrogéniques, à prévenir l'ostéoporose et les maladies cardio-vasculaires chez la femme ménopausée, ou encore à bloquer l'ovulation chez la femme en période d'activité ovarienne.

L'invention a encore pour objet un procédé de préparation de ces nouvelles compositions pharmaceutiques estro-progestatives.

FR 2 754 179 - A1



**NOUVELLE COMPOSITION HORMONALE  
ET SON UTILISATION**

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus  
5 particulièrement au domaine de la technique pharmaceutique hormonale.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques  
formées d'une association estroprogestative en vue de la correction des carences  
estrogéniques dans les ménopauses naturelles ou artificielles ou afin de bloquer  
10 l'ovulation chez la femme en période d'activité ovarienne.

Elle a en particulier pour objet une association estroprogestative, caractérisée en ce  
qu'elle est constituée par des unités de dosage renfermant la combinaison d'un  
15 progestatif et d'un estrogène, les deux composants étant présents simultanément  
dans chaque prise médicamenteuse.

Cette association est destinée à être administrée par voie orale.

Comme on le sait, l'espérance de vie de la femme est passée en moins d'un siècle  
20 de 50 à 80 ans, tandis que l'âge moyen de survenue de la ménopause est resté  
inchangé. Ainsi, les femmes passent le tiers de leur vie en état de carence  
estrogénique ce qui est à l'origine de l'augmentation du risque d'ostéoporose et de  
maladies cardio-vasculaires.

Le traitement substitutif séquentiel de la ménopause guérit la symptomatologie  
25 climatérique et prévient l'ostéoporose et la survenue des maladies cardiovasculaires.  
Il crée des cycles artificiels qui sont suivis par une hémorragie de privation. Ce  
schéma thérapeutique convient tout particulièrement aux femmes dont la  
ménopause est récente mais il n'est pas toujours bien accepté à long terme, ce qui  
explique en partie la médiocre observance du traitement (DRAPIER FAURE E.;  
30 Gynécologie, 1992, 43: 271-280 ).

Pour pallier cet inconvénient, on a mis au point des associations combinées où les  
deux composants sont pris simultanément, le progestatif ayant pour effet de  
s'opposer en permanence à l'action proliférative de l'estrogène sur l'endomètre, en

créant une atrophie de l'endomètre et par voie de conséquence, l'absence d'hémorragie de privation (HARGROVE J.T., MAXSON W.S., WENTZ A.C., BURNETT L.S, Obstet Gynecol, 1989, 73 : 606-612 ).

- 5 Ce schéma « sans règles » convient plus particulièrement aux femmes dont la ménopause est déjà ancienne. Il peut être prescrit en relais des associations séquentielles afin d'améliorer l'observance au long cours du traitement hormonal substitutif de la ménopause.
- 10 La dose de progestatif à utiliser dans un traitement substitutif combiné est en général déduite de celle qui est habituellement prescrite dans les schémas séquentiels. Dans ces derniers la dose choisie est celle qui donne à long terme moins de 1 % d'hyperplasie endométriale lorsque le progestatif est administré en discontinu, plus de 10 jours par cycle, chez les femmes ménopausées sous 15 estrogénothérapie substitutive (WHITEHEAD et coll., J. Reprod. Med, 1982, 27 : 539-548, PATERSON et coll., Br Med J, 1980, 22 March : 822-824).

Dans le traitement combiné, ces mêmes progestatifs ont été utilisés à la moitié de la dose jugée efficace lors d'un traitement séquentiel : c'est l'exemple de la progestérone micronisée, de la didrogestérone (FOX H., BAAK J., VAN DE WEIJER P., AL-AZZAWI E., PATERSON M., JOHNSON A., MICHELL G., BARLOW D., FRANCIS R., 7 th International Congress on the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 119) et de l'acétate de médroxyprogesterone (BOCANERA R., BEN J., COFONE M., GUINLE I., MAILAND D., SOSA M., POUDES G., ROBERTI A., BISO 25 T., EZPELETA D., PUCHE R., TOZZINI R., 7 th International Congress of the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 40) qui ont été utilisées respectivement à la posologie de 100, 10 et 5 mg/jour, avec des résultats encourageants sur le plan clinique et endométrial.

Parmi les progestatifs, l'acétate de nomégestrol est apparu comme un de ceux les 30 plus efficaces. L'acétate de nomégestrol est un progestatif non androogénique dérivé de la 19-nor progestérone, son utilisation en administration séquentielle lors de la ménopause à la dose de 5 mg/jour, 12 jours par cycle, en association avec différents types d'estrogènes, permet de prévenir l'hyperplasie endométriale comme l'a montré une étude multicentrique sur 150 femmes durant 1 an (THOMAS J.L, BERNARD

A.M., DENIS C, 7 th International Congress on the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 372 )

L'absence d'hyperplasie a été confirmée dans une étude où l'acétate de nomégestrol a été administré à la même dose, 14 jours par cycle, chez des femmes traitées par l'estradiol percutané (BERNARD A.M. et al. Comparative evaluation of two percutaneous estradiol gels in combination with nomegestrol acetate in hormone replacement therapy. XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics, FIGO, Montréal, 24-30 September 1994).

10

Le traitement combiné est le plus souvent utilisé de façon continue, c'est-à-dire sans interruption. Certains sont cependant partisans de l'utiliser de façon intermittente, par exemple 25 jours par mois (BIRKAUSER M et al ; Substitution hormonale : une indication bien posée et des schémas de traitement individuels sont déterminants pour le succès du traitement, Méd et Hyg, 1995, 53 : 1770-1773). L'interruption thérapeutique a pour but de lever l'inhibition exercée par le progestatif sur la synthèse des récepteurs de l'estradiol et de la progestérone et d'éviter ainsi la baisse de réceptivité des tissus hormono-dépendants.

20 Le progestatif utilisé selon la présente invention est l'acétate de nomégestrol qui est actif par voie orale.

L'estrogène utilisé est l'estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins se présentant selon une formulation active par voie orale, et notamment le valérate d'estradiol.

25 L'acétate de nomégestrol et l'estradiol libre ou estérifié, ou les estrogènes conjugués équins sont administrés sous une des formes permettant l'administration par voie orale : gélules, capsules, pilules, sachets de poudre, comprimés, comprimés enrobés, dragées etc...

30 La présente invention est caractérisée par le fait qu'elle constitue une nouvelle association estroprogestative, active par voie orale, administrée d'une manière combinée. La présente invention a également pour objet son utilisation dans la correction des carences estrogéniques, dans la prévention de l'ostéoporose et des

maladies cardio-vasculaires chez la femme ménopausée, ou dans le blocage de l'ovulation chez la femme en période d'activité ovarienne.

Les compositions selon l'invention, à base d'acétate de nomégestrol et d'estradiol

- 5 libre ou estérifié, ou d'estrogènes conjugués équins sont administrés de façon continue ou intermittente, de 21 à 25 jours par mois.

Selon un mode d'exécution particulier de l'invention, les compositions contiennent une quantité d'acétate de nomégestrol s'échelonnant de 1,5 à 3,75 mg et une

- 10 quantité d'estradiol libre ou estérifié, ou d'estrogènes conjugués équins s'échelonnant de 0,5 à 3 mg. De préférence, les formulations optimales contiennent 2,5 mg d'acétate de nomégestrol associé à : soit 1,5 mg d'estradiol libre ou 2 mg d'ester d'estradiol ou 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins, par prise journalière.

- 15 Ce mode d'administration combiné peut avoir plusieurs indications thérapeutiques.

Chez les femmes ménopausées, la combinaison estroprogestative est destinée à compenser les troubles fonctionnels entraînés par l'hypoestrogénie de la ménopause, tout en maintenant une atrophie de l'endomètre et en évitant chez une majorité d'entre elles l'apparition d'hémorragie de privation.

20

Chez les femmes en période d'activité ovarienne, jeunes ou dans les années précédant la ménopause, l'administration cyclique de la combinaison hormonale est capable d'inhiber l'ovulation et d'exercer un effet contraceptif dans la mesure où il a été prouvé que l'acétate de nomégestrol était capable d'inhiber le pic ovulatoire de

- 25 LH et de FSH, à partir de 1,25 mg/jour (BAZIN B. et al, Effect of nomegestrol acétate, a new 19-norprogesterone derivative on pituitary ovarian function in women. Br.J.Obstet.Gynaecol, 1987, 94 : 1199-1204). Lorsque la combinaison hormonale est donnée dans un but contraceptif, l'acétate de nomégestrol a pour but de bloquer l'ovulation et la composante estrogénique de compenser l'hypoestrogénie et 30 d'assurer un meilleur contrôle du cycle.

La présente invention a également pour objet un procédé d'obtention des nouvelles compositions pharmaceutiques.

Le procédé d'obtention selon l'invention consiste à mélanger les principes actifs : acétate de normégestrol et estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins avec un ou des excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Parmi les excipients on pourra citer les agents liants et solubilisants, les agents de compression, les agents de désintégration et les agents de glissement.
- On peut soumettre ce mélange à une compression directe ou en plusieurs étapes pour former des comprimés que l'on peut protéger en surface, si désiré par 10 pelliculage, laquage ou enrobage. La production de comprimés par compression directe permet de réduire au maximum la proportion d'agents de dilution, d'agents liants, d'agents de désintégration et d'agents de glissement.
- La production de gélules pourra se faire en mélangeant les principes actifs à un diluant inerte et un agent de glissement.
- 15 Les comprimés renferment, en particulier, des agents de dilution de la masse comme le lactose, le sorbitol pour compression directe, commercialisé sous la dénomination NEOSORB 60, le Palatinite qui est la marque déposée pour désigner un mélange équimolaire d'isomère de -D-glucopyranosido 1,6-mannitol et de -D-glucopyranosido 1,6-glucitol cristallisé avec deux molécules d'eau, la mannitol, le 20 sorbitol ou le mélange lactose/PVP vendu sous la dénomination Ludipress.
- Les agents liants de compression sont en général des celluloses microcristallines comme celles vendues sous la dénomination AVICEL PH 101 ou AVICEL PH 102. La polyvinylpyrrolidone joue également un rôle important et facilite l'agglomération des poudres et la compressibilité de la masse. On utilise à cette fin des 25 polyvinylpyrrolidonates de poids moléculaire compris entre 10000 et 30000 comme la Povidone, le Kollidon de grade compris entre 12 et 30.
- Le mélange contient également des agents de glissement ou anti-électrostatiques qui évitent que la poudre ne s'agglomère dans les trémies d'alimentation. On peut citer, à cet égard, les silices colloïdales vendues sous la dénomination AEROSIL 100 30 ou AEROSIL 200.
- Le mélange contient aussi des agents de désintégration qui permettent une désintégration ou un délitement conforme aux normes pharmaceutiques. On pourra citer comme agents de désintégration utiles, les polymères de vinylpyrrolidonates réticulées telles que celles vendues sous les dénominations Polyplasdone ou

Polyclar AT, les carboxyméthylamidons comme ceux vendus sous les dénominations Amigel ou Explotab, les carboxyméthylcelluloses réticulées ou croscarmelloses comme le composé vendu sous la dénomination AC-DI-SOL.

En outre, la préparation contient des agents de lubrification qui facilitent la compression et l'éjection du comprimé sur les machines à comprimer. On pourra citer comme agents de lubrification, le palmitostéarate de glycérol vendu sous la dénomination Précিrol, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique ou le Talc.

Après compression, les comprimés peuvent être enrobés pour assurer leur conservation ou faciliter leur déglutition.

10 Les agents d'enrobage sont soit cellulosiques comme le phthalate de cellulose (Sepifilm, Pharmacoat), soit polyvinylques du type Sépifilm ECL, soit saccharosiques comme le sucre pour dragéification du type Sépisperse DR, AS, AP, OU K (colorés).

Les comprimés enrobés ou non, peuvent, en outre, être colorés en surface ou dans 15 la masse, par des colorants végétaux ou synthétiques (par ex. laque au jaune de quinoléine ou E 104).

Les proportions des différents constituants varient selon la nature du comprimé à réaliser.

La teneur en principes actifs peut varier de 1,5 à 3,75 mg pour l'acéate de 20 nomégestrol et de 0,5 à 3 mg pour l'estradiol libre ou estérifié ou pour les estrogènes conjugués équins. Les agents de dilution varient de 20 à 75 % de la masse totale, les agents de glissement de 0,1 à 2 % de la masse totale, les agents liants de compression varient de 2 à 20 %, la polyvinylpyrrolidone de 0,5 à 15 %, les agents de désintégration varient de 2 à 5,5 % pour la polyvinylpyrrolidone réticulée ou pour 25 le carboxyméthylamidon, de 2,0 à 3,0 % pour la croscarméloose.

Les quantités d'agents de lubrification varient en fonction de la nature de l'agent de 0,1 à 3,0 %.

30 Les compositions selon l'invention sont destinées à être administrées une fois par jour. Cependant, en fonction des besoins thérapeutiques, l'administration peut être fragmentée (deux fois par jour) ou bien au contraire, renouvelée (deux comprimés par jour).

Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

**EXEMPLE I****Comprimés à 4 mg de principes actifs**

|                    |   |         |
|--------------------|---|---------|
| Principes actifs : | - estradiol   | 1,5 mg  |
| 5                  | - acétate de nomégestrol  | 2,5 mg  |
|                    | Cellulose microcristalline<br>(commercialisée sous la dénomination AVICEL PH 102) | 22,4 mg |
|                    | Lactose   | 60 mg   |
|                    | Polyvinylpyrrolidone  | 8,4 mg  |
| 10                 | Silice colloïdale   | 1,2 mg  |
|                    | Palmitostéarate de glycérol   | 3,6 mg  |
|                    | Colorant E.104  | 0,4 mg  |

pour un comprimé terminé au poids moyen de 100 mg.

15

**EXEMPLE II****Etude de la tolérance clinique lors de deux schémas combinés continus d'hormonothérapie substitutive de la ménopause**

- 20 L'étude pilote s'effectue durant 24 semaines sur deux groupes parallèles soumis aux traitements A et C :

**Traitements A**

- Acétate de nomégestrol 2,5 mg/j tous les jours + 17 $\beta$ -estradiol percutané 1,5 mg/j tous les jours.
- 25 • L'acétate de nomégestrol est administré sous forme de comprimés et le 17 $\beta$ -estradiol percutané sous forme de gel.

**Traitements C**

- 30
- Acétate de nomégestrol 2,5 mg/j tous les jours + valérate d'estradiol 2 mg/j tous les jours.
  - Le valérate d'estradiol est administré sous forme de comprimés.

2754179

L'étude pilote est destinée à évaluer la tolérance clinique endométriale lors de l'utilisation des deux schémas d'hormonothérapie substitutive de la ménopause dit « sans règles », associant d'une façon combinée continue le traitement A ou C. La tolérance clinique endométriale s'évalue à partir de la présence ou non de saignements vaginaux, de leur intensité, de leur fréquence, à partir des données de l'examen échographique endovaginal etc...

Un autre but de cette étude est aussi d'apprécier la tolérance clinique générale (poids, tension artérielle, manifestations mammaires), la tolérance biologique (Numérotation Formule Sanguine, glycémie, cholestérol...), ainsi que l'observance du traitement.

La sélection des sujets s'effectue en fonction de critères « d'inclusion ». Ces critères sont en rapport :

15 – avec la ménopause :

sont incluses les femmes de plus de 50 ans ayant eu une ménopause naturelle s'exprimant cliniquement par une aménorrhée supérieure à 12 mois et inférieure à 10 ans, les femmes ayant eu une ménopause naturelle confirmée biologiquement par le dosage de FSH (Follicle - stimulating hormone) et d'estriadiol (soit FSH plasmatique  $\geq$  à 20 UI/l, E<sub>2</sub> plasmatique  $\leq$  à 0,11 nmol/l).

– avec les femmes :

sont incluses les femmes non hystérectomisées, dont l'indice de Quetelet [poids en kg / (taille en m)<sup>2</sup>] est  $\leq$  à 27, ayant eu des cycles réguliers avant la ménopause, 25 n'ayant jamais reçu un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou ayant eu un traitement hormonal substitutif bien toléré cliniquement (absence de saignements anormaux), interrompu depuis plus de 6 semaines, présentant une épaisseur endométriale mesurée par échographie endovaginale  $\leq$  à 5 mm, acceptant l'idée d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause, désireuses d'une 30 hormonothérapie sans règles, justiciables d'une hormonothérapie estroprogestative pendant au moins 6 mois, coopérantes : acceptant de se conformer aux impératifs de l'étude, dont le profil psychique ou intellectuel laisse supposer une bonne observance du traitement, ayant une mammographie datant de moins d'un an à la date de l'inclusion.

- Au début du traitement les patientes subissent une consultation d'inclusion (C<sub>1</sub>) ayant pour but de vérifier le respect des critères d'inclusion, la normalité de l'échographie endovaginale, de recueillir le consentement de participation de la
- 5 patiente par écrit.

La consultation intermédiaire (C<sub>2</sub>) a lieu entre la 9ème à la 11ème semaine du traitement, ayant pour but de vérifier la bonne tolérance clinique endométriale et mammaire du traitement.

Enfin, une consultation finale (C<sub>3</sub>) a lieu lors de la 24ème semaine du traitement.

10

Les patientes désirant poursuivre l'essai peuvent recevoir durant 24 semaines supplémentaires le traitement estroprogestatif reçu durant l'essai, selon le même schéma thérapeutique. L'extension d'essai permet ainsi un suivi total de l'essai de 48 semaines.

15

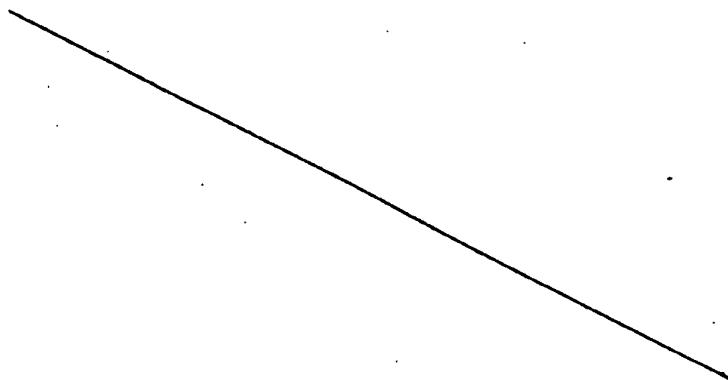
#### ANALYSE DE L'ETUDE

#### RESULTATS I

- 20 Les tableaux I et II ci-joints, mettent en évidence une différence en terme de résultats d'aménorrhée (c'est-à-dire, aucun saignement de 0 à 24 semaines) et de tolérance mammaire et/ou endométriale en fonction de l'estrogène.

#### TABLEAU I : Traitement A

- 25 Acétate de nomégestrol + 17 $\beta$ -estradiol percutané



| Ancienneté<br>ménopause<br>aménorhée/mois | Présence d'un<br>THS avant | Début de<br>traitement | Durée du<br>traitement<br>semaines | Epaisseur<br>endométriale<br>av/ap en mm | COMMENTAIRES   |
|---|----------------------------|------------------------|------------------------------------|--|--|
| 72  | non                        | 17.10.94               | 24                                 | 2/2                                      | aménorrhée<br>épaisseur endo à 48 semaines de traitement = 2 mm  |
| 82  | non                        | 04.11.94               | 24 ext                             | 3/3                                      | aménorrhée   |
| 26  | oui<br>bien toléré         | 09.01.95               | 24<br>extension                    | 3/3                                      | aménorrhée   |
| 108                                       | non                        | 16.01.95               | 24<br>extension                    | 1/4                                      | aménorrhée   |
| 48  | non                        | 13.02.95               | 24                                 | 3/2                                      | 1 épisode de saignements de 42 jours (qq gouttes) entre la 1ère<br>semaine et la 6ème; T et Dmammaries d'intensité minimale de la<br>1ère à la 22ème semaine (7 jours/semaine)<br>Extension non faite : n'a pas récupéré son kit de traitement à<br>cause des vacances; suit le même traitement hors protocole |
| 24  | non                        | 10.03.95               | 24<br>extension                    | 2/5                                      | aménorrhée; T et Dmammaries d'intensité peu importante de la<br>6ème à la 12ème semaine (7 jours/semaine)  |
| 55  | oui<br>bien toléré         | 20.03.95               | 24<br>extension                    | 4/8                                      | aménorrhée   |
| 27  | oui<br>bien toléré         | 08.05.95               | 24                                 | 3/5                                      | aménorrhée<br>Extension non faite : n'a pas récupéré son kit de traitement à<br>temps à cause des vacances; même traitement hors protocole   |
| 90  | oui<br>bien toléré         | 10.04.95               | 24<br>extension                    | 4/4                                      | aménorrhée   |
| 13  | oui<br>mal toléré          | 03.07.95               | 24<br>extension                    | 1 en attente                             | aménorrhée   |
| 99  | oui<br>bien toléré         | 24.04.95               | 24<br>extension                    | 1/4                                      | aménorrhée   |
| 21  | oui<br>bien toléré         | 26.06.95               | 24<br>extension                    | 4 en attente                             | aménorrhée   |
| 96  | ?                          | 29.05.95               | 24                                 | 2 en attente                             | aménorrhée   |
| 65  | oui<br>bien toléré         | 10.05.95               | 24<br>extension                    | 1/3                                      | aménorrhée; 10 épisodes (4 jours/semaine) de D marmmaires<br>d'intensité minime  |
| 13  | non                        | 12.06.95               | arrêt à 6                          | 3 non fait                               | saignements continus et légers dès la 5ème semaine jusqu'à<br>l'arrêt du traitement  |
| 38  | oui<br>bien toléré         | 10.07.95               | 24<br>extension                    | 2 en attente                             | aménorrhée   |

T = tension D = douleur EXTENSION = 24 semaines de traitement supplémentaires THS = Traitement hormonal substitutif

**CONCLUSION**

Sur 16 patientes traitées :

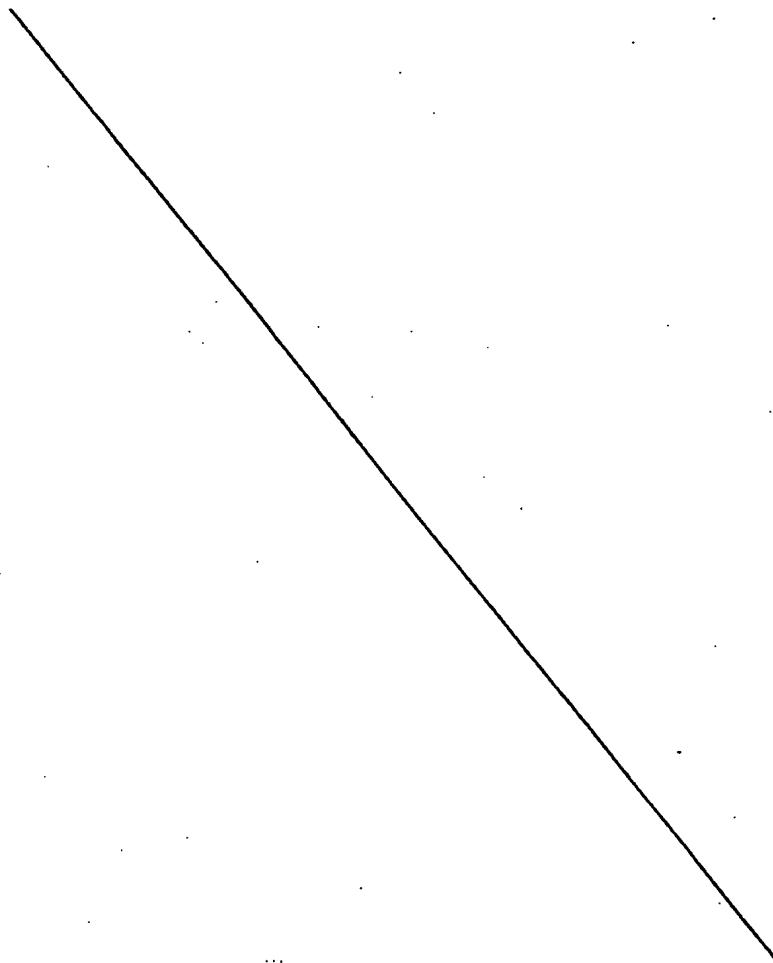
- 5     • 1 sortie d'essai, soit 6 %  
      • 15 fins d'essai à 24 semaines, soit 94 %  
      • 13 extensions de traitement (24 semaines supplémentaires) 81 %

Les deux extensions non faites : dues à des causes indépendantes du traitement,  
les patientes continuent le même traitement hors protocole.

10

**TABLEAU II : Traitement C**

**Acétate de nomégestrol + valérate d'estradiol per os**



| Ancienneté<br>ménopause<br>aménorrhéique | Présence d'un<br>THS avant<br>l'arrêt à 8 | Début de<br>traitement<br>21.11.94 | Durée du<br>traitement<br>arrêt à 8 | Epaisseur<br>endométriale<br>avap en mm<br>4* | COMMENTAIRES   |   |
|--|---|------------------------------------|-------------------------------------|---|--|---|
|  |   |                                    |                                     |   |  |   |
| 12                                       | non                                       |                                    |                                     | *non mesurée<br>à l'écho de<br>contrôle       | 2ème semaine à la 8ème semaine; ARRET dû à une tension<br>abdomino-pelvienne importante due à l'augmentation de la taille<br>d'un fibrome sous serreux : écho avant traitement = 37 mm; écho<br>à 8 semaines de traitement = 75 mm | aménorrhée, T et D mammaires d'intensité peu importante de la<br>2ème semaine à la 8ème semaine; ARRET dû à une tension<br>abdomino-pelvienne importante due à l'augmentation de la taille<br>d'un fibrome sous serreux : écho avant traitement = 37 mm; écho<br>à 8 semaines de traitement = 75 mm |
| 46                                       | oui<br>bien toléré                        | 28.11.94                           | 24<br>extension                     | 3/6   | 1 épisode de saignement de 31 jours entre la 5ème et la 9ème<br>semaine (qq gouttes)   | 1 épisode de saignement de 31 jours entre la 5ème et la 9ème<br>semaine (qq gouttes)  |
| 31                                       | oui<br>bien toléré                        | 28.11.94                           | arrêt à 10                          | 2 non fait                                    | aménorrhée, ARRET pour insomnies, nervosité et douleurs des<br>membres inférieurs  | aménorrhée, T et D mammaires d'intensité peu importante dès la<br>2ème semaine de tt jusqu'à la 19ème semaine   |
| 60                                       | oui<br>bien toléré                        | 30.01.95                           | 24<br>extension                     | 4/2   | 2ème semaine de tt jusqu'à la 19ème semaine  | 1 épisode de saignement de 16 jours d'intensité légère à partir de<br>la 6ème semaine   |
| 121                                      | oui<br>bien toléré                        | 06.02.95                           | arrêt à 9                           | 3 non fait                                    | T mammaires d'intensité minimes de la 2ème semaine à la 8ème<br>semaine; ARRET dû à des maux de tête, à une transpiration<br>nocturne excessive et à une HTA : 17/10   | T mammaires d'intensité minimes de la 2ème semaine à la 8ème<br>semaine; ARRET dû à des maux de tête, à une transpiration<br>nocturne excessive et à une HTA : 17/10  |
| 36                                       | oui<br>bien toléré                        | 06.02.95                           | 24                                  | 4*  | aménorrhée, 23 épisodes de T mammaires d'intensité importante<br>de 7 jours/semaine; extension impossible car dose d'estrogène<br>diminuée à cause des tensions mammaires  | aménorrhée, 6 épisodes de T et D mammaires d'intensité peu<br>importante (2 jours/semaine)  |
| 47                                       | oui<br>bien toléré                        | 27.02.95                           | 24<br>extension                     | 2/2   | aménorrhée, 6 épisodes de T et D mammaires d'intensité peu<br>importante (2 jours/semaine)   | aménorrhée, 6 épisodes de T et D mammaires d'intensité peu<br>importante (2 jours/semaine)  |
| 62                                       | non                                       | 13.03.95                           | 24<br>extension                     | 1/4   |  |   |
| 74                                       | oui<br>bien toléré                        | 20.03.95                           | 24<br>extension                     | 4/6   | aménorrhée   | aménorrhée  |
| 110                                      | oui<br>bien toléré                        | 08.05.95                           | arrêt à 18                          | 2 non fait                                    | aménorrhée jusqu'à 12 semaines puis 1 épisode de saignements<br>de 41 jours jusqu'à l'arrêt du traitement  | aménorrhée jusqu'à 12 semaines puis 1 épisode de saignements<br>de 41 jours jusqu'à l'arrêt du traitement   |
| 16                                       | oui<br>bien toléré                        | 22.05.95                           | 24<br>extension                     | 1 en attente                                  | aménorrhée   | aménorrhée  |
| 60                                       | oui<br>bien toléré                        | 12.06.95                           | arrêt à 16                          | 2/3   | 4 épisodes de saignements d'intensité légère (6 jours/semaine)   | 4 épisodes de saignements d'intensité légère (6 jours/semaine)  |
| 11                                       | non                                       | 18.06.95                           | 24<br>extension                     | 2 en attente                                  | 5 épisodes de D mammaires d'intensité moyenne (6 jours/<br>semaines); ARRET dû à une mastite et un abcès au sein   | 5 épisodes de D mammaires d'intensité moyenne (6 jours/<br>semaines); ARRET dû à une mastite et un abcès au sein  |
| 38                                       | oui<br>bien toléré                        | 03.07.95                           | arrêt à 4                           | 5 non fait                                    | 1 épisode de saignements de 11 jours jusqu'à l'arrêt du<br>traitement d'intensité légère   | 1 épisode de saignements de 11 jours jusqu'à l'arrêt du<br>traitement d'intensité légère  |

**CONCLUSION**

Sur 14 patientes traitées :

- 6 sorties d'essai, soit 43 %
- 5   • 8 fin d'essai à 24 semaines, soit 57 %
- 7 extensions de traitement (24 semaines supplémentaires), soit 50 %

% d'aménorrhée (soit aucun épisode de saignement pendant 24 semaines) = 43 %

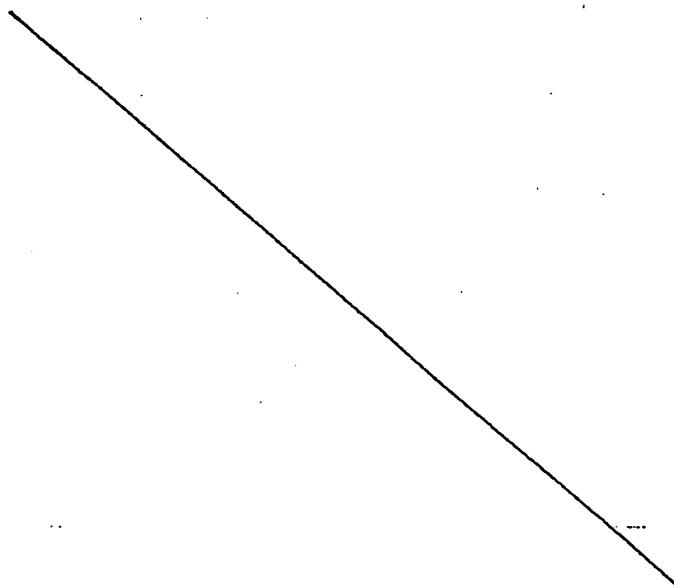
10   **RESULTATS II**

**A - OBSERVANCE**

Bien qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes A et C de traitement, on observe avec le traitement A, un plus faible nombre de jours d'oubli sur l'ensemble des 24 semaines de l'étude.

**B - TOLERANCE CLINIQUE ENDOMETRIALE**

Le pourcentage d'aménorrhée absolue le plus important est retrouvé dans le groupe A, la différence étant significative dans la phase II (13ème à 24ème semaine de 20 traitement). Comme cela est décrit dans la littérature, le pourcentage d'aménorrhée augmente avec le temps; ainsi, pour le groupe C, il est de 35,3 % au cours des 12 premières semaines de traitement, et de 46,1 % au cours des 12 dernières.



Les tableaux III, IV et V ci-joints, illustrent les résultats obtenus.

### AMENORRHEE

Analyse en intention de traiter

5

TABLEAU III : Phase I / semaines 1 à 12

|            | TOTAL |        | GROUPE A |      | GROUPE C |        | P     |
|------------|-------|--------|----------|------|----------|--------|-------|
|            | N     | %      | N        | %    | N        | %      |       |
| Aménorrhée |       |        |          |      |          |        |       |
| oui        | 19    | 37,2 % | 9        | 50 % | 6        | 35,3 % |       |
| non        | 32    | 62,7 % | 9        | 50 % | 11       | 64,7 % | 0,316 |
| Spotting   |       |        |          |      |          |        |       |
| oui        | 32    | 62,7 % | 9        | 50 % | 11       | 64,7 % |       |
| non        | 19    | 37,2 % | 9        | 50 % | 6        | 35,3 % | 0,316 |

Aucune patiente n'a eu de mètrorragies au cours de la phase I

10

|                                   | TOTAL |                      | GROUPE A |                      | GROUPE C |                      | P     |
|-----------------------------------|-------|----------------------|----------|----------------------|----------|----------------------|-------|
|                                   | N     | moy+sem<br>(min:max) | N        | moy+sem<br>(min:max) | N        | moy+sem<br>(min:max) |       |
| Durée totale de saignements (Jrs) | 51    | 9,1+2,1<br>0:70      | 18       | 9,1+4,5<br>0:70      | 17       | 8,9+2,7<br>0:31      | 0,412 |
| Intensité moyenne                 | 51    | 0,8+0,1<br>0:2       | 18       | 0,7+0,2<br>0:2       | 17       | 0,9+0,20<br>0:2,5    | 0,446 |
| Nbre de semaines de saignement    | 51    | 2,1+0,4<br>0:10      | 18       | 1,8+0,7<br>0:10      | 17       | 2,1+0,5<br>0:7       | 0,552 |
| Nombre total d'épisodes           | 51    | 1,2+0,2<br>0:6       | 18       | 1+0,3<br>0:4         | 17       | 1,2+0,4<br>0:8       | 0,434 |

TABLEAU IV : Phase II / semaines 13 à 24

|            | TOTAL |        | GROUPE A |        | GROUPE C |        | P     |
|------------|-------|--------|----------|--------|----------|--------|-------|
|            | N     | %      | N        | %      | N        | %      |       |
| Aménorrhée |       |        |          |        |          |        |       |
| oui        | 20    | 42,5 % | 12       | 66,7 % | 6        | 46,1 % |       |
| non        | 27    | 57,4 % | 6        | 33,3 % | 7        | 53,8 % | 0,006 |
| Spotting   |       |        |          |        |          |        |       |
| oui        | 27    | 57,4 % | 6        | 33,3 % | 7        | 53,8 % |       |
| non        | 20    | 42,5 % | 12       | 66,7 % | 6        | 46,1 % | 0,006 |

15 Aucune patiente n'a eu de mètrorragies au cours de la phase II

|                                   | TOTAL |                      | GROUPE A |                      | GROUPE C |                      | P     |
|-----------------------------------|-------|----------------------|----------|----------------------|----------|----------------------|-------|
|                                   | N     | moy±sem<br>(min:max) | N        | moy±sem<br>(min:max) | N        | moy±sem<br>(min:max) |       |
| Durée totale de saignements (Jrs) | 47    | 13,9±3,1<br>0,75     | 18       | 6,2±3,3<br>0,42      | 13       | 18,5±7,7<br>0,75     | 0,013 |
| Intensité moyenne                 | 47    | 0,9±0,1<br>0,2       | 18       | 0,6±0,2<br>0,233     | 13       | 1,0±0,3<br>0,2       | 0,055 |
| Nbra de semaines de saignement    | 47    | 2,9±0,6<br>0,12      | 18       | 1,3±0,6<br>0,9       | 13       | 3,3±1,2<br>0,11      | 0,007 |
| Nombre total d'épisodes           | 47    | 1,3±0,3<br>0,7       | 18       | 0,6±0,3<br>0,8       | 13       | 1,1±0,5<br>0,7       | 0,002 |

TABLEAU V

| $\Delta \%$<br>entre C1 et C3 | TOTAL |                             | GROUPE A |                           | GROUPE C |                              | P     |
|-------------------------------|-------|-----------------------------|----------|---------------------------|----------|------------------------------|-------|
|                               | N     | moy±sem<br>(min:max)        | N        | moy±sem<br>(min:max)      | N        | moy±sem<br>(min:max)         |       |
| S.G.P.T (UI/l)                | 43    | -23,1%±5,2%<br>-88,2%:85,7% | 17       | -19,0%±3,8%<br>-50%:7,1%  | 11       | -31,2%±13,2%<br>-88,2%:29,4% | 0,936 |
| F.S.H                         | 45    | -74,1%±4,9%<br>-98,4%:69,2% | 18       | -72,2%±5,5%<br>-98%:24,8% | 12       | -78,2%±9,6%<br>-98,4%:22,8%  | 0,405 |
| Estradiol (pg/ml)             | 40    | 432%±68,5%<br>-54%:1640%    | 15       | 567%±118,7%<br>-16%:1320% | 10       | 609%±163,6%<br>-54,3%:1640%  | 0,036 |

- 5 S.G.P.T = Sérum Glutamic Pyruvic Transaminase  
(ou A.L.A.T. = Alanine Aminotransferase Transaminase)  
F.S.H = Follicle-Stimulating Hormone
- 10 La variation relative du taux d'estradiol est assez importante dans les deux groupes ( $\Delta\% = 567\%$  dans le groupe A et  $609\%$  dans le groupe C),  $p = 0,04$

Le tableau VI illustre une autre étude effectuée. Dans cette autre étude, il est intéressant de noter qu'avec l'acétate de nomégestrol, le pourcentage de patientes en aménorrhée absolue (toutes formes d'estrogénothérapie confondues) est plus important dès le 3ème mois de traitement : 42,5 % contre 33,3 %. Dans l'étude citée ci-dessus, il faut attendre le 12ème mois de traitement pour obtenir ce pourcentage de 42 % de patientes en aménorrhée obtenu ici dès 3 mois, alors que les populations sont comparables en terme d'âge, de poids et d'ancienneté de la ménopause. De plus, il existe dans l'étude précédente, un effet estrogène que l'on ne retrouve pas dans cette autre étude. En revanche, cette étude a mis en évidence

un effet dose du progestatif au cours des 9 derniers mois de traitement (moins la dose de progestatif est importante, meilleur est le contrôle du cycle).

- Enfin, il est intéressant de noter qu'il n'existe pas de corrélation entre l'existence  
 5 d'une aménorrhée et l'épaisseur endométriale à 6 mois mesurée par échographie  
 endovaginale; cette épaisseur variant de +1,6 mm en moyenne au cours des 6 mois  
 dans les 2 groupes de traitement.

TABLEAU VI

## 10 Caractéristiques des patientes

|  | TOTAL |                        | GROUPE A |                        | GROUPE C |                        | P      |
|--|-------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|--------|
|  | N     | moy+sem<br>(min:max)   | N        | moy+sem<br>(min:max)   | N        | moy+sem<br>(min:max)   |        |
| Age  | 54    | 54,9+0,6<br>45:64      | 19       | 53,9+0,8<br>48:60      | 17       | 54,9+1,1<br>45:63      | 0,321  |
| Ancienneté de<br>l'aménorrhée(mois)        | 54    | 56,1+5,0<br>7:134      | 19       | 48,5+7,7<br>12:108     | 17       | 50,7+7,7<br>11:121     | 0,309  |
| Poids (kg)                                 | 54    | 60+1,1<br>42:85        | 19       | 61,8+1,2<br>51:70      | 17       | 60,8+2,2<br>12:76      | 0,149  |
| Taille (m)                                 | 54    | 1,61+0,01<br>1,47:1,75 | 19       | 1,62+0,01<br>1,57:1,75 | 17       | 1,61+0,02<br>1,47:1,75 | 0,449  |
| Indice de Quetelet<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 54    | 23,1+0,4<br>17,1:31,2  | 19       | 23,3+0,4<br>19,7:25,6  | 17       | 23,5+0,7<br>17,5:28,7  | 0,3182 |
| PAS (mmHg)                                 | 54    | 123,9+1,5<br>100:140   | 19       | 127,9+2,5<br>110:140   | 17       | 121,2+2,5<br>110:140   | 0,136  |
| PAD (mmHg)                                 | 54    | 74,6+1,2<br>60:90      | 19       | 76,8+2<br>60:90        | 17       | 73,5+2,3<br>60:90      | 0,386  |

| T.H.S          | TOTAL |        | GROUPE A |        | GROUPE C |        | P     |
|----------------|-------|--------|----------|--------|----------|--------|-------|
|                | N     | %      | N        | %      | N        | %      |       |
| THS antérieurs |       |        |          |        |          |        |       |
| oui            | 17    | 31,5 % | 9        | 47,4 % | 14       | 82,3 % |       |
| non            | 37    | 68,5 % | 10       | 52,6 % | 8        | 17,7 % | 0,046 |

THS = Traitement Hormonal Substitutif

PAS = Pression Artérielle Systolique

15 PAD = Pression Artérielle Diastolique

**REVENDICATIONS**

- 1 Nouvelles compositions pharmaceutiques hormonales caractérisées en ce qu'elles sont formées d'une association estroprogestative combinée qui permet d'administrer simultanément un composant estrogénique et un composant progestatif, en association ou en mélange avec un ou plusieurs excipients non toxiques, inertes, pharmaceutiquement acceptables, destinée à l'administration par voie orale.
- 10 2. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1, dans lesquelles l'estrogène est l'estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins.
3. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lesquelles l'estrogène est un ester d'estradiol, et notamment le valérate d'estradiol.
- 15 4. Compositions estroprogestatives selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles l'estradiol libre ou estérifié, ou un estrogène conjugué équin, est présent à une dose allant de 0,5 à 3 mg par prise unitaire.
- 20 5. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'estradiol libre est présent de préférence à une dose de 1,5 mg par prise unitaire.
- 25 6. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'ester d'estradiol est présent de préférence à une dose de 2 mg par prise unitaire.
- 30 7. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'estrogène conjugué équin est présent de préférence à une dose de 0,625 mg par prise unitaire.

8. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1, dans lesquelles le progestatif est l'acétate de nomégestrol.
9. Compositions estroprogestatives selon les revendications 1 et 8, dans lesquelles l'acétate de nomegestrol est présent à une dose allant de 1,5 à 3,75 mg par prise unitaire.
10. Composition estroprogestatives selon la revendication 9, dans lesquelles l'acétate de nomegestrol est présent de préférence à une dose de 2,5 mg par prise unitaire.
11. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à traiter les carences estrogéniques chez la femme ménopausée.
12. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à prévenir l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires chez la femme ménopausée.
- 20 13. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à être administrée à la femme en période d'activité ovarienne pour bloquer l'ovulation.
- 25 14. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à être administré de façon continue ou intermittente.
- 30 15. Un procédé de préparation des nouvelles compositions estroprogestatives selon l'une des revendications 1 à 10, qui consiste à mélanger le principe actif estrogénique et le principe actif progestatif avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.